

梶原 隆太郎氏の学位論文審査の要旨

【論文題目】

日本語 細胞のアポトーシスにおける脱リン酸化酵素 PP6 の機能解析
(英語) Analysis of protein phosphatase 6 in the regulation of apoptosis

【学位の種類】 博士 (保健学)

【論文審査の結果の要旨】

本研究は、脱リン酸化酵素 PP6 が抗アポトーシスタンパク Bcl-xL の発現量低下を抑制することでアポトーシスを制御することを初めて明らかとした論文である。未熟 B 細胞は骨髄などで自己抗原と反応するとアポトーシスを起こして死滅することにより自己反応性 B 細胞の出現を抑制している。B 細胞抗原レセプターを介する刺激が Bcl-xL タンパクの発現量を低下させアポトーシスを誘導することは知られていたが、発現量低下のメカニズムは不明であった。本研究は B 細胞抗原レセプター刺激が JNK による Bcl-xL の 62 番目のセリン残基のリン酸化を誘導すること、このリン酸化がユビキチン・プロテアゾーム系による Bcl-xL の分解を誘導することを示した。さらに PP6 が Bcl-xL と結合し、リン酸化を抑制することがアポトーシスを制御することを示したものである。また、PP6 は未熟 B 細胞のみならず癌細胞株 HeLa 細胞においても TNF で誘導されるアポトーシスを制御することを示した。

【最終試験の結果の要旨】

最終試験では、

- 1 自己反応性 B 細胞が除去されるアポトーシス以外のメカニズム、用いた細胞の性質、アポトーシス検出の方法、Bcl-xL と JNK の結合について
 - 2 脱リン酸化酵素の活性制御のメカニズム、B 細胞抗原レセプター刺激により PP6 活性が変化するメカニズムについて
 - 3 脱リン酸化酵素の基質特異性決定メカニズム、ミトコンドリア膜上のアポトーシス制御分子の機能について
- 等に関して質疑を行った。適切な回答を得ることができたため合格と判定する。

【審査委員会】

主査	教授	柳沼裕二
副査	教授	大坪和明
副査	教授	乾誠治